

BALOGH ZOLTÁN DR., SIRA LÍVIA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-Betegségek Tanszék, Debrecen

# IMMUNMODULÁCIÓ ÉS $\beta$ -SEJT MENTÉS 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN

**AZ 1/A TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS SZERVSPECIFIKUS AUTOIMMUN KÓRKÉP, AMELYET AZ INZULINTERMELŐ  $\beta$ -SEJTEK PROGRESSZÍV PUSZTULÁSA JELLEMEZ. A KÓRKÉP HÁTTÉRÉBEN GENETIKAI ÉS SZERZETT KÖRNYEZETI RIZIKÓTÉNYEZŐK SZEREPELNEK KIVÁLTÓ TÉNYEZŐKÉNT. A PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓ, VALAMINT A TERCIER INTERVENCIÓ CÉLJA A PANCREAS  $\beta$ -SEJTEK PROGRESSZÍV AUTOIMMUN MECHANIZMUSÚ PUSZTULÁSÁNAK LASSÍTÁSA, ÍGY AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KLINIKAI MEGJELENÉSÉNEK MEGELŐZÉSE, VAGY KÉSLELTETÉSE.**

**Kulcsszavak: 1-es típusú diabétesz, prevenció, immunterápia**

**IMMUNOMODULATION AND BETA-CELL PRESERVATION IN TYPE 1 DIABETES. TYPE 1A DIABETES IS AN ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASE CHARACTERIZED BY PROGRESSIVE LOSS OF THE INSULIN-PRODUCING PANCREATIC BETA CELLS. THE DISEASE HAS A RELATIVE STRONG GENETIC ASSOCIATION, AND MULTIPLE ENVIRONMENTAL RISK FACTORS ARE INVOLVED IN TRIGGERING ITS ONSET. THE GOAL OF PRIMARY, SECONDARY PREVENTION AND TERTIARY INTERVENTION BEFORE T1DM ONSET IS TO ARREST THE AUTOIMMUNE DESTRUCTION OF BETA CELLS AND THUS PREVENT OR DELAY CLINICAL MANIFESTATION OF DISEASE.**

**Keywords: type 1 diabetes, prevention, immunotherapy**

Az 1/A típusú diabetes mellitus (továbbiakban: T1DM) komplex szervspecifikus autoimmun kórkép, ami genetikai háttér és környezeti trigger(ek) (enterovírusok, tehéntejes táplálás, graviditás alatti anyai infekciók – rubeola, Coxsackie B, echovírus) hatására alakul ki (1). A normális immun-tolerancia sérül, a diabetogén T-sejtek (CD4+ és CD8+ T-limfociták és makrofágok) a  $\beta$ -sejteket károsítják, egyúttal kimutatható különböző autoantitestek (ICA, GADA, IAA stb.) jelenléte, amelyek a T1DM kialakulását illetően prediktív értékűek. Jelenleg az elindító primer antigén nem ismert. Aggasztó jelenség, hogy a T1DM gyakorisága az utóbbi évtizedekben (hasonlóan egyéb autoimmun kórképekhez) jelentősen növekszik, döntően a skandináv országokban és Skóciában, valamint Szardínia szigetén észlelhető igen magas prevalencia (2). Ezzel szemben Japánban és Mexikóban közel hatvanszor kisebb a T1DM incidenciája. A felnőttkori, las-

san T1DM-be torkolló LADA (latent autoimmune diabetes in adults) a kezdetben 2-es típusúnak gondolt esetek közel 10-12%-ában fordul elő, gyakran sokáig tartó tipizálási nehézségekkel (3).

A genetikai tényezők jelentőségére utal, hogy 15-ször gyakoribb testvérekben. Legfontosabb genetikai hátteret jelent a HLA II. a 6p21 kromoszómán. Haplotípusok: DQ2 (DQB1\*0201-DQA1\*0501-DRB\*03) és DQ8 (DQB1\*0302-DQA1\*0301-RB1\*04), ami a családi halmozódás közel 40-50%-áért felelős, valamint az inzulin-gén (a 11-es kromoszóma p15.5 régiójában), a PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) gén polimorfizmusa és a CTLA-4 (citotoxikus T limfocita-asszociált gén-4) polimorfizmusa. Ez utóbbiak együtt további 15-20%-ban tehetők felelőssé a T1DM iránti fogékonyságot illetően (4). A CTLA-4 receptor fokozott aktivitása a T-limfociták tartósan aktivált

állapotát eredményezi. A PTPN22-gén valószínűleg közös hajlamossító tényező egyéb társuló szervspecifikus autoimmun kórképek iránt (pl. Addison-kór, coeliakia, Graves-Basedow-kór, Hashimoto-thyreoiditis, rheumatoid arthritis) (5). Míg a hajlamossító haplotípusok: DQ2 (DQB1\*0201-DQA1\*0501-DRB\*03) és DQ8 (DQB1\*0302-DQA1\*0301-DRB1\*04) hatása recesszív, a védő hatásúaké (DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602) domináns módon jelentkezik (5). A T1DM-ben szenvedő egyének elsőfokú rokonaiban (gyermekükben, testvéreikben) a kórkép kialakulásának kockázata 15-20-szor nagyobb, mint az átlagos populációban (6). Megemlítenéd, hogy a T1DM-re hajlamossító génvariánsok penetranciája igen kicsi, ezért a hajlamossító allélok hordozók körében is csak kis százalékban manifesztálódik klinikailag a betegség, így 1-es típusú diabéteszes apa gyermekében 5-6%-os, diabéteszes anya gyer-

mekében 2-3%-os, egyetétjű ikrek esetén 20-50%-os a T1DM klinikai képének kialakulási esélye (5). Eddig 20-25 gént hoztak kapcsolatba a T1DM iránti fokozott hajlammal (6).

A T1DM gyakran évek alatt, lassan alakul ki, a klinikai diagnózis idejére a  $\beta$ -sejtek közel 80-95%-a már elpusztult.

A T1DM genetikai háttere mellett a környezeti tényezők szerepére utaló adatok:

- a T1DM incidenciája világszerte évente 2-5%-kal nő (főleg <5 éves kor alatt).
- Extrém regionális különbségek (incidenciája Afrikában és Ázsiában <4/100.000 <14 éves kor alatt, Kanadában 20/100.000, Finnországban >50/100.000).

A migránsokban az új országok incidenciája alakul ki (pl. az Ázsiából Angliába, vagy a Szomáliából és Etiópiából Észak-Amerikába vándoroltakban).

Genetikailag hasonló populációk között extrém különbség észlelhető (Finnország vs. a szomszédos oroszországi Karélia).

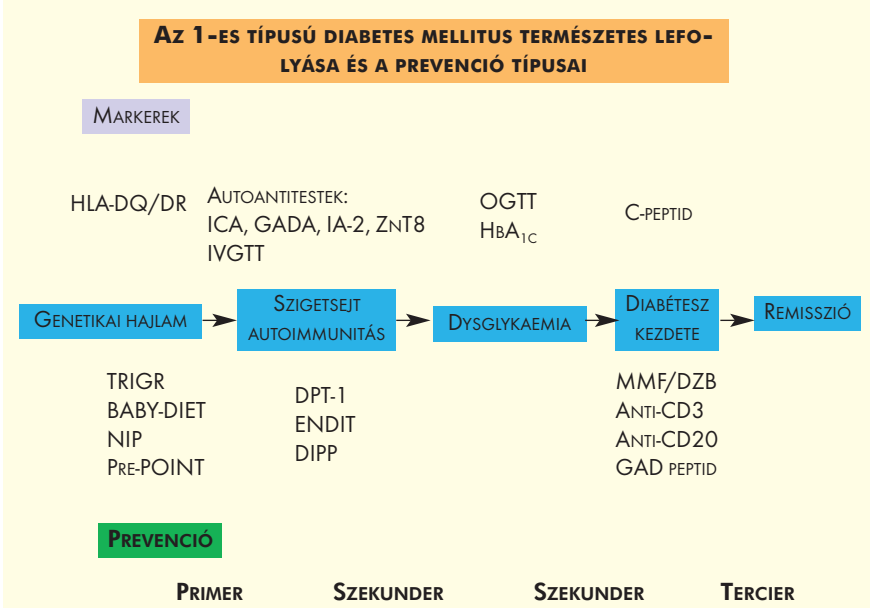
A T1DM kialakulását, gyakoribbá válását illetően két elmélet terjedt el leginkább:

- a higiénia hipotézis (korai fertőzések hiánya) és az
- az akcelérátor hipotézis (obesitas okozta stressz) (2).

### EGYSZERŰSÍTETT PATOGENEZIS

T1DM-ben a proinflammatorikus monociták nem alakulnak át myeloid dendritikus sejtekké (DC), hanem a fokozott IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  és IL-6 szekréció hatására a Th<sub>1</sub>- és Th<sub>17</sub>-sejtek túlsúlya alakul ki, a Th<sub>2</sub> és a CD4+CD25+Foxp3+T regulatorikus (Treg) sejtek rovására. Ennek következtében destruktív autoimmun insulitis és  $\beta$ -sejt pusztulás (fokozott apoptózis) igazolható (ebben a nitriték, NO, oxigénygökök és a perforin szerepe igazolt leginkább) (7, 8, 9). Normál esetben a regulatorikus T-sejtek védenek a T1DM ellen (döntően IL-10 és TGF $\beta$ -termelése útján) (10). Az autoimmun folyamat előrehaladásával újabb antigének ellen alakul ki autoimmunitás (ez az ún. „antigén spreading” jelensége). A prevenció, illetve intervenció

1. ÁBRA: AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS TERMÉSZETES LEFOLYÁSA ÉS A PREVENCIÓ TÍPUSAI (12)



során nehézséget jelent, hogy nem ismert pontosan a T1DM kialakulásában szerepet játszó elsődleges antigén, a T-sejtek primer molekuláris célpontja (3).

A pancreas  $\beta$ -sejteket károsító autoimmun folyamatra jellemző keringő autoantitestek mutathatók ki a szérumban, gyakran évekkel a T1DM klinikai megjelenése előtt. A fontosabb autoantitestek:

- ICA-512 (szigetsejt citoplazmaellenes autoantitest),
- IAA (inzulinellenes autoantitest),
- IA-2Ab (tirozin-foszfátáz ellenes ellenanyag),
- GAD-65 (glutaminsav-dekarboxiláz ellenes antitest),
- ZnT8 (cink-transzporter-8 ellenes antitest).

Ezen autoantitestek meghatározásának prediktív értéke van, ui. minél több autoantitest mutatható ki egyidejűleg a szérumban, annál hamarabb várható a T1DM klinikai megjelenése. Egyes adatok szerint a T1DM-betegek elsőfokú rokonaiban 3 vagy több autoantitest kimutathatósága 5 éves periódust követően 75%-os esélyt jelent a T1DM kialakulását illetően (2). A T1DM kialakulását közvetlenül megelőző, ún. késői prediabetes stádiumában az intravénás glükózterhelésre adott ún. korai, első fázisú inzulinreakció (FPIR – first phase insulin response) 1 percentilis alatti értéke igazolható. Az intravénás glükózterhelésre adott FPIR károsodása

és a fenti autoantitestek pozitívása esetén a T1DM 5 éven belüli kialakulásának várható rizikója 50% fölé emelkedik (10).

A T1DM prevencióját végző klinikai tanulmányokat egy nemzetközi hálózat, a TrialNet koordinálja. Ennek oka, hogy igen költséges a fokozott genetikai rizikójú személyek megtalálása, a megszervezés logisztikailag bonyolult, valamint a tanulmányok többéves követésűek, illetve egy-egy vizsgálat elindításakor gyakran tízezres, sőt akár százazres nagyságrendű populációknak végeznek szűrővizsgálatot (pl. a DPT-1- vagy a DIPP-tanulmányban) (11). A T1DM prevenció/intervenció tanulmányokat összefoglalóan az 1. ábrán tüntettük fel (12).

### A PREVENCIÓ/INTERVENCIÓ FORMÁI T1DM-BEN

#### A PRIMER PREVENCIÓ

célja fokozott genetikai rizikó (szülő v. testvér T1DM, illetve HLA-haplotípus) esetén az autoantitestek (AAT-k) megjelenésének (ICA-512, GAD65, IAA, ZnT8, IA-2 (tirozin foszfátáz)) megelőzése (2. ábra) (12).

- TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk): elsőfokú T1DM rokonsággal rendelkező, fokozott genetikai rizikót hordozó csecsemők körében tehéntej kerülését vizsgálja 6-8 hónapos korig. 6 és 10 éves követés: kettős vak, randomizált, placebokontrollált

vizsgálat, 6-8 hónapos korig hagyományos tehéntej formula (Enfamil®) vs. extrémén hidrolizált tehéntejkészítmény (Nutramigen®) hatását hasonlítják össze (a túl kicsi fehérje fragmentumok nem stimulálják az immunrendszert) (az autoantitesteket illető adatok 2012-ben, az újonnan kialakuló T1DM-re vonatkozó adatok 2016-ban várhatók) (2). Gyermekgyógyászati vélemény szerint az eddigi (részleges adatok) alapján is már javasolt az elsőfokú T1DM rokonsággal bíró csecsemők kizárólagos anyatejes táplálását minél tovább fenntartani, tehéntej (alapú) tápszerez hozzáadását minél későbbre halasztani, valamint lehetőleg a magasan hidrolizált tápszerek alkalmazása (4).

→ **BABY Diet:** Németországi vizsgálatban a glutén kerülésének hatásait tanulmányozták 6, illetve 12 hónapos korig, 3 havonta kontroll, követés 3 éves életkorig történik (ez a két vizsgálat eliminációs diétát alkalmaz) (2).

→ **NIP** (Nutritional Intervention to Prevent type 1 diabetes): a jelenleg zajló vizsgálatban az anyák a 3. trimeszterben (a 24. terhességi hét után), illetve a gyerekek 6 hónapos korig omega-3 (dokozahexaénsav – DHA) kiegészítésben (vagy placebokezelésben) részesülnek (10, 12). Végleges adat még nem áll rendelkezésre (10).

→ **D-vitamin-pótlás:** Az Egyenlítőől távolabbi országokban lényegesen gyakoribb a T1DM (valószínűleg a kevesebb napfény miatt). Az eddigi adatok szerint a D-vitamin Th<sub>1</sub>→Th<sub>2</sub> shiftet okoz, javítja a regulatorikus T-sejtek (Treg) működését és így az immuntoleranciát. Gátolja a dendritikus sejtek működését, antibakteriális hatása van a cathelicidin és a Toll-like receptor-4 (TLR-4) útvonalon keresztül. A D-vitamin a T-sejt proliferációját, az interleukin-2 (IL-2) és az interferon γ (INF-γ) termelődését és a CD8-mediálta citotoxicitást mérsékli. Egy metaanalízis szignifikáns (30%-os) T1DM-csökkenő hatást írt le, azonban még hiányoznak a nagy prospektív vizsgálatok adatai (2, 13, 14). Mindenesetre feltételezhető, hogy a csecsemőkori adekvát D<sub>3</sub>-vitamin-pótlás

2. ÁBRA: PRIMER PREVENCIÓS VIZSGÁLATOK AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ DIAGNÓZISA ELŐTT (12)

PRIMER PREVENCIÓS VIZSGÁLATOK A T1DM DIAGNÓZISA ELŐTT					
TANULMÁNY	GYÓGYSZER/FÁZIS	ÉLETKOR	DÓZIS	KÖVETÉSI IDŐ/PRIMER VÉGPONT	BETEG-SZÁM
TRIGR	HIDROLIZÁLT TEHÉNTEJ/III	0-7 NAP	SZOPTATÁS KIEGÉSZÍTÉSE 8 HÓNAPIG	10 ÉV/T1DM	2100
BABY DIET	GLUTÉNMENTES DIÉTA/II, PILOT	<3 HÓNAP	GLUTÉNMENTES DIÉTA 1 ÉVIG	3 ÉV/AAT-K	50
NIP	DHA/II, PILOT	3. TRIMESZTER III. ÚJSZÜLÖTT	PO. DHA NAPI 1X	2 ÉV	119
VITAMIN-D	D <sub>3</sub> -VITAM /1, PILOT	0-4 HÉT	NAPI 1×2000 E D <sub>3</sub> -VITAMIN P.O	1 ÉV/AAT-K	20
PRE-POINT	HUMÁN INZULIN/ I/II	1,5-7 ÉV	HETI 2× SC. NÖVEKVŐ DÓZISBAN: PO2,5-67,5 MG/NAP INTRANAZÁLISAN 0,28-7,5 MG/NAP	3-18 NÓNAP, AAT-K	40
FINDIA	INZULINMENTES SAVÓ FORMULA/ I/II	KISGYERMEK		2 ÉV, AAT-K T1DM	962

Rewers M: Diabetes Care 2009

lásnak talán szerepe lehet majd a gyermekkori T1DM kialakulásának megelőzésében (4).

→ **POINT** (Primary Oral/intranasal Insulin Trial): Antigén-specifikus vakcinaként inzulint alkalmaz orálisan vagy intranazális formában. Az inzulinnra adott T-sejtes válasz ELI-Spots segítségével mérhető, fokozott Th<sub>2</sub>-típusú citokin-termelés (IL-4, IL-10, TGFβ) igazolható. A mucosalis immunválaszra hat. Számos kísérletes egyéb autoimmun állatmodellben az autoantigének nyálkahártya-expozíciója immuntoleranciát indukál a regulatorikus T-sejtek stimulálása útján (12, 15).

→ Jól ismert a szigetsejt-ellenes autoantitestek szezonális variabilitása, vagy a klinikai manifeszt 1-es típusú diabetes mellitus tél végi-kora tavaszi halmozódása. Ezek hátterében vírusfertőzések szerepe merül fel leginkább, ezért az enterovírusok közül leginkább „diabetogénnek” tartott Cocksackie-B4 vírustörzs elleni vakcina kifejlesztésével is próbálkoznak Finnországban (4).

## SZEKUNDER PREVENCIÓ

során autoantitest pozitív esetén a klinikai diabetes kialakulásának megelőzése a cél.

→ A családi anamnézisében T1DM egyenes ági rokonnal, 2 vagy több

autoantitest pozitívással és a hajlamosító HLA II. genotípussal rendelkező 5 éves kor alatti gyermekekben a T1DM kialakulásának esélye több, mint 90% (16).

→ **DPT-1** (Diabetes Prevention Trial-Type 1). Ekkor 103.391, T1DM rokonnal rendelkező személy szűrtek előzetesen. A vizsgálatban a közepes rizikójú személyeknek (ICA és IAA pozitívak, de normális a first phase insulin szekréció, a T1DM 5 éven belüli rizikója 25-50% közötti) orálisan vagy parenterálisan (szubkután) adva az inzulint nem volt kedvező hatású, azonban az igen magas titerű IAA (a >80 nU/ml (263 személy), különösen a >300 nU/ml IAA titerű (132 egyén) személyeknek adott orális inzulinnal előnyös hatású volt a T1DM megelőzését illetően. Post hoc analízis: az orális inzulinnal ~4 évvel későbbre halasztotta a T1DM kialakulását, sőt 300 nU/ml fölötti IAA (inzulinellenes antitest) titerű személyekben közel 10 évvel késleltette a T1DM klinikai megjelenését (10, 17).

→ **ENDIT** (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial): Nikotinamid adása ICA-pozitív rokonoknak nem késleltette a T1DM kialakulását (vs. placebo) (552, magas rizikójú, prediabeteses személyben).

- *DIPP* (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study): a finn tanulmányban két vagy több AAT pozitív és magas HLA-genotípusú egyéneknek intranazálisan adva az inzulint (napi 1 E/testsúlykg adagban) nem volt kedvező hatású (vs. placebo), ezért leállították a vizsgálatot (2).
- A *DAISY* (Diabetes Autoimmunity Study in Youth): vizsgálatban az inzulinnal elért szoros vércukorkontroll esetén ritkább volt a diabéteszes ketoacidózisos epizód (12).

### TERCIER INTERVENCIÓ

során a frissen felismert (klinikai) T1DM-ben a  $\beta$ -sejt védelem, az inzulinsekreció megtartása és a parciális remisszió („honeymoon periódus”) megnyújtása, a „diabetes megszelídítése” a célja. A reziduális inzulinsekreció mérése MMTT (mixed meal tolerance test)-et követően meghatározott C-peptid-szinttel történik. A T1DM felismerésekor fiatalabb életkor, férfi nem, magas titerben pozitív autoantitestek, súlyos ketoacidózissal kezdődő kórforma gyorsabb ütemű C-peptid-szint csökkenéssel szokott társulni (6). T1DM-ben a spontán teljes remisszió kialakulása ritka (12).

### AG-SPECIFIKUS ÉS NEM AG-SPECIFIKUS VAKCINÁK

#### ANTIGÉN (AG)-SPECIFIKUS VAKCINÁK (8, 18)

- *Diamyd* (rhGAD65) – alumínium-hidroxidhoz kötve. Ez olyan autoantigén kezelés, ami deszenzitizációt céloz meg, jól tolerálható, kevés a mellékhatása, jelenleg több fázis III. vizsgálat zajlik vele Európában és az Egyesült Államokban (8, 12). Az eddigi adatok szerint LADA-ban (latent autoimmune diabetes in adults) talán előnyös lehet – a jelenleg is folyamatban levő vizsgálat során 2x20  $\mu$ g-ot adnak sc. Az alumínium fokozza az APC (antigén-prezentáló)-sejtek antigén-prezentációját. A GAD (glutaminsav-dekarboxiláz) szerepe a  $\beta$ -sejtekben nem ismert, talán parakrin szignál molekula a  $\beta$ -sejtek és egyéb endokrin szigetsejtek között. A GAD-vakcina  $Th_1 \rightarrow Th_2$  shiftet okoz, a GAD65-specifikus

regulatorikus T-sejtek indukciójával és proliferációjával, egyúttal a gyulladáscsökkentő IL-5, IL-10 és IL-13 szintjének emelkedése mutatható ki (19, 20).

- Az inkomplett Freund-adjuvánsban oldott humán inzulinpeptid B9-23 hatástalannak bizonyult a fázis II/B tanulmányokban, a kétéves követés alatt nem javította a stimulált C-peptid választ (12). Az inzulin fő epitópja a B-láncon van, ami önmagában nem okoz hypoglykaemiát, ezért lehetőséget nyújt nagy dózisu, intramuszkuláris adagolásra (3).
- Az *ORALE*-vizsgálatban napi 2,5 mg vagy 7,5 mg inzulint adtak (vs. placebo) 131, újonnan felismert T1DM betegnek, de az 1 éves vizsgálat nem váltotta be a reményeket, hasonlóan az *IMDIAB*-tanulmányhoz (napi 5 mg inzulin per os vs. placebo, 82 betegben) (15, 21).
- *Diaprep 277* (a humán hsp 60 szintetikus C-terminális peptid szekvenciája) (A hsp 60 nem tiszta autoantigén). Jól tolerálható, jellemzően kedvező eredmények eddig (inkább felnőttekben, gyerekekben nem), a LADA-betegeken történő vizsgálat még folyamatban van.

#### SZISZTÉMÁS (NEM-AG-SPECIFIKUS) IMMUNMODULÁTOROK

- Az 1980-as években ciklosporinnal, azathioprinnal, ATG-vel (antithymocytoglobulin) végzett vizsgálatok kudarcot vallottak, mert ezen szerek kifejezetten toxikusak, nem eredményeztek tartós remissziót, mellékhatásaik miatt ma már egyértelműen elavultak.
- *Anti-CD3 mAb Fc-receptor nélkül*: A Treg sejtek indukcióját célozza meg. Mellékhatása lehet: „citokin vihar, cytokin release syndrome”, ennek főbb tünetei: láz, myalgia, kiütések („influenzaszerű tünetek”), thrombocyto- és neutropenia, anaemia, Epstein-Barr-vírusinfekció fellángolása (12, 19). A kétféle módosított, humanizált anti-CD3-antitesttel (hOKT3 $\gamma$ 1: Ala-Ala-teplizumab és a CHAglyCD3-otelixizumab) végzett intervenció során a T-sejtek felszínéről eltűntek a CD3-komplexek, csökkent az interleu-

kin-2 (IL-2) termelődése, inaktívalódnak a  $Th_1$ -sejtek és megnő a regulatorikus T-sejtek működése (11). E kétféle humanizált anti-CD3 antitest jóval kevésbé okoz „citokin vihart” az Fc-régió módosítása miatt, ugyanakkor megtartott immunmoduláns hatás mellett (22). Az EBV-reaktivációt (mononucleosis-szerű tüneteket, lázat és nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodást) elsősorban orelizumab adásakor észlelték, kevésbé teplizumab mellett. *Herold* és *munkatársainak* adatai szerint 2 éven át, majd az 5 éves utánkövetés során is magasabb stimulált C-peptid-szint és kisebb napi inzulinigény volt a hatása (23). A *Protége* study nem mutatott érdemi eredményt a teplizumab javára (24). A *DEFEND-1* fázis III. tanulmányban valószínűleg az orelizumab túl alacsony dózisa eredményezte azt, hogy az 1 éves kontroll során nem volt különbség a stimulálható C-peptid-szintekben, a placebóval szemben (11). Teplizumabban jelenleg zajlik az AbATE- és a Delaytanulmány. Fontosnak tűnik a humanizált anti-CD3 antitestek alkalmazott, még tolerálható nagyobb dózisa.

- A B-limfocita ellenes *anti-CD20 monoklonális antitest*, a *rituximab* gátolja a T-sejtek számára történő antigén prezentációt. Egyéb autoimmun kórképekben, SLE-ben és rheumatoid arthritisben kedvező adatokról számoltak be, T1DM-ben jelenleg is vizsgálják a négyhetente injekcióban alkalmazott rituximab hatását, placebóval szemben 3 hónapos és 1 éves követés alatt mérsékeltén (23%-kal, de szignifikánsan) javította a  $\beta$ -sejtek működését (15).
- *Inzulin-kötött, ECDI (etilén-karbo-diimid)-fixált antigén-prezentáló sejtek (APC-k)* – a lép marginális zónájában akkumulálódva az ottani antigénprezentáló sejtekben immuntoleranciát és a Treg sejtek aktiválását eredményezik (15).
- *Mycofenolate-mofetil (MMF)* és *dacluzimab (DZB)*: a szervtranszplantációk utáni immunszuppresszív rezsimekből ismert, jól tolerált calcineurin-inhibitor szerek, amelyek kevés mellékhatásuk miatt

kedveltek. Azonban a T1DM tercier intervenciójában egyelőre nem váltak be, a velük végzett tanulmányt leállították, ui. placebóval szemben 1 évvel a T1DM diagnózisa után nem voltak képesek az indukált C-peptid válasz megőrzésére (2).

→ A CTLA-4 elleni immunglobulin (Abatacept) a CD80 és CD86 kostimulátor molekulákhoz kötődve gátolja a T-sejtek aktivációját. 112 újonnan felismert T1DM betegben placebóval szemben vizsgálják a hatását a TrialNet keretében (2).

→ *Regulatorikus T-sejtek bevitel*: az autológ köldökzsinór-vérben aránylag sok Treg sejt van, jelenleg 2 felnőttkori és 1 gyermekkori őssejt-infúziós vizsgálat zajlik, 2 évig, végpont az MMTT utáni C-peptid-szint, valamint az exogén inzulinigény napi dózisa. A Treg sejtek által termelt TGF $\beta$  egy „védő gyűrű”, tolerogén barriert képez a pancreas szigetsejtek körül (12, 25). A regulatorikus T-sejtek alapvetően fontosak a szervezet immun-homeosztázisának fenntartásában, gátolva az autoreaktív effektor T-sejtek működését (25).

→ *Dendritikus sejtek*: Potenciális alkalmazásuk elméleti háttere, hogy ezen éretlen antigén-prezentáló sejteknek előnyösen, protektív módon módosulhat a fenotípusa. Kinyerésük a pancreas drenáló nyirokcsomókból történhet. A Treg sejtek indukációjához vezet, jelenleg vizsgálatok zajlanak a módszer biztonságosságát illetően (7).

→ *Szigetsejtek regenerációja* (exenatid, sitagliptin, pioglitazon, INGAP – islet neogenesis-associated protein hatására) az endogén (pancreas) progenitor sejtekből (26, 27). Biztató kísérletes adatok vannak a GLP-1 agonista exenatiddal, valamint ennek anti-CD3 antitesttel történt kombinációjával kapcsolatban, közvetlenül a T1DM felismerésekor alkalmazva a  $\beta$ -sejtek működésének megőrzését illetően. Ekkor még a  $\beta$ -sejtek közel 10%-a működőképes, az évek óta fennálló T1DM-ben azonban már csak 1-2%-a (28). Emberben a  $\beta$ -sejtek neogenezise az ún. „fakultatív őssejtekből” (főleg a ductalis epithelsejtekből, talán az acinussejtekből) indulhat ki, így felmerül a  $\beta$ -sejtek

3. ÁBRA: TERCIER INTERVENCIÓ IMMUNMODULÁCIÓVAL A T1DM DIAGNÓZISA UTÁN (12)

TANULMÁNY	GYÓGY-SZER/FÁZIS	ÉLET-KOR	BEADÁS MÓDJA	DÓZIS	KÖVETÉSI IDŐ/PRIMER VÉGPONT	BETEG-SZÁM
<b>DEFEND</b>	ANTI-CD3/III	18-35 ÉV	I.V.	8 NAPI INJ.	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	240
<b>DELAY</b>	ANTI-CD3/II	8-30 ÉV	I.V.	14 NAPI INJ., 1 ÉV MÚLVA ISMÉT	1 ÉV/MMTT C-PEPTID	60
<b>PROTÉGE</b>	ANTI-CD3/II	8-35 ÉV	I.V.	14 NAPI INJ., 6 HÓNAP MÚLVA ISMÉT	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	530
<b>TRIALNET RITUXIMAB</b>	ANTI-CD20/II	8-45 ÉV	I.V.	4 HÉTIG INJ., 375 MG/M <sup>2</sup>	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	87
<b>START</b>	ATG/II	12-35 ÉV	I.V.	4 NAPI INJ/DÓZIS NÖVELÉSE	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	66
<b>ANAKINRA</b>	IL-1 REC. ANTAG. (ANAKINRA) I/II	6-18 ÉV	S.C.	28 NAPIG NAPI 1X	C-PEPTID	15
<b>AIDA</b>	IL-1 REC. ANTAG. (ANAKINRA) II/III	18-35 ÉV	S.C.	NAPI 1X100 MG 2 ÉVIG	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	160
<b>ETANERCEPT</b>	TNF $\alpha$ -INHIBITOR (ETANERCEPT)	7-18 ÉV	S.C.	HETI 2X 0,4 MG/TSKG –25 MG-I, 24 HÉTIG	2 ÉV/MMTT C-PEPTID	18
<b>KÖLDÖK-ZSINÓR-VÉR (T-REG. SEJTBE DÚS)</b>	AUTOLÓG KÖLDÖKZSINÓR-VÉR TRANSFUSIO I/II	>1 ÉV	I.V.	1 INFÚZIÓ	2 ÉV/MMTT C-PEPTID, INZULIN DÓZISA	23
<b>DENDRITIKUS SEJTEK</b>	AUTOLÓG DC/I	18-35 ÉV	I.D.	A-SEJTEK INTRADERM. INJ-JA	SAE	15

pótlásának majdani elvi lehetősége az exocrin pancreas állományból (27, 29). A szisztémás (nem-antigén-specifikus) immunmodulátorokkal folytatott néhány vizsgálat adatait a 3. ábrán foglaltuk össze.

→ *Kombinációs kezelések*: pl. anti-CD3 mAb+IL-1 blokádnak (anakinra), anti-CD3 mAb+intranazális inzulin, anti-CD3 mAb+exenatid. Azonban egyelőre alig van humán adat. Az állatkísérletes (NOD egérben végzett) adatok szerint az exenatid és a sitagliptin a pancreas és duodenális homeobox-1 (PDH-1) fő transzkripciófaktor indukálása útján (nagyreszt az autoimmun mechanizmustól függetlenül) serkenti a szigetsejtek neogenezisét, a  $\beta$ -sejtek proliferációját és differenciálódását a prekursor sejtekből, valamint gátolja a  $\beta$ -sejtek apoptózisát. Az inkretin-alapú szerek alkalmazásának ideális időablaka, ami-

kor még aránylag sok működőképes  $\beta$ -sejt igazolható, a diabétesz korai fázisában valószínű (28).

→ *Stem cell transzplantáció* (autológ, csontvelői, illetve non-myeloablatív haematopoetikus őssejt [CD34+]). Hatásmódja nem ismert, valószínűleg a neovaskularizáción át javítja a  $\beta$ -sejt regenerációt. Jelen ismeretek szerint a haematopoetikus őssejt közvetlenül nem képes működő  $\beta$ -sejtté átalakulni. Mellékhatások: pneumonia, oligospermia (26, 30, 31, 32, 33).

→ Testi sejtekből (pl. fibroblastokból) ún. indukált pluripotens sejtek állíthatók elő, azonban ezek és a belőlük kialakított  $\beta$ -sejtek még csak kísérletes fázisban vannak, a közeljövőben nem várható terápiás alkalmazásuk a T1DM tercier intervenciójában (27, 34).

→ Jelenleg is több immunintervenció vizsgálat zajlik a szelektív IL-1 re-

ceptor antagonista anakinrával, az anti-IL-1 $\beta$  canakinumabbal, a szerin proteínáz inhibitor  $\alpha$ 1-antitrip-szinnel (Aralast), a szolubilis TNF- $\alpha$  receptor etanercepttel, az anti-thymocita globulinnal, valamint a REPAIR-T1D-tanulmányban a sitagliptin+lansoprazol kombinációval. Ezen zajló vizsgálatokról végleges vélemény még nem adható (11, 35).

## ÖSSZEGRÉS

Hosszú távon a primer prevenció tűnne optimálisnak a T1DM megelő-

zésére, főleg a „high-risk” személyekben, az elsődök rokonokban (ellentétben a szekunder prevenció és a tercier intervenció módszereivel). Azonban ehhez a szigetsejtek autoimmun destrukcióját kiváltó környezeti tényezőkről a jelenleginél jóval többet kellene tudnunk. A környezeti kiváltó, ún. „triggerelő” tényezők kivédésére irányuló eddigi beavatkozások nem hoztak átütő, érdemi eredményt. Emiatt napjainkban (és várhatóan a közeljövőben) a T1DM megelőzése még nem megoldott a mindennapi klinikai gyakorlatban. Azonban a már manifesztálódott T1DM korai fázisában alkal-

mazott immunintervenciók vizsgálatok közül több ígéretesnek tűnik az ún. remissziós (vagy „honeymoon”) periódus elérését és megnyújtását, az endogén inzulintermelés részleges megőrzését (markere a mérhető C-peptid-szint) és így a későbbi specifikus diabéteszes szövődmények megelőzését, az 1-es típusú diabétesz „szelidebb” lefolyását célul kitűző törekvéseket illetően. Talán a jövőben akár a primer prevencióban is szóba jöhet majd alkalmazásuk, azonban etikai és biztonságossági megfontolásokra is szükség van minden új intervenciók módszer bevezetésekor.

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

- Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2403–2407.
- Wherrett DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 777–790.
- Kis J, Engelman P, Jalahej H, et al. Az immunológiai prevenció lehetősége 1-es típusú diabétesz mellitusban. *LAM* 2006; 16: 771–773.
- Madácsy L. Az 1-es típusú diabétesz mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek. *Orv Hetil* 2011; 48: 1916–1921.
- Soltész Gy. Az 1-es típusú diabétesz genetikája. (In: Szemelvények a klinikai diabéteszológiából (szerk. Winkler G, Baranyi É.) Medicina Könyvkiadó Zrt.; Budapest: 2010. 23–32.
- Petrovsky N, Winter WE, Schatz DA. Type 1 Diabetes: Immunology and Genetics. (In: *Clinical Diabetes. Translating research into practice* (ed. Fonseca VA) Saunders-Elsevier; Philadelphia: 2006. 6–20.
- Mukherjee G, DiLorenzo TP. The immunotherapeutic potential of dendritic cells in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 197–207.
- Nicholas D, Odumso O, Langridge WH. Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes. *Discov Med* 2011; 11: 293–301.
- Grieco FA, Vendrame F, Spagnuolo I, et al. Innate immunity and the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 57–66.
- Skyler JS. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 190–196.
- Gallagher MP, Goland RS, Greenbaum CJ. Making progress: preserving beta cells in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1243: 119–134.
- Rewers M, Gottlieb P. Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes. Human trials and a look into the future. *Diabetes Care* 2009; 32: 1769–1782.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512–517.
- Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin d: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 619381. Epub 2012 Jan 11.
- Luo X, Herold KC, Miller SD. Immunotherapy of type 1 diabetes - Where are we at and where should we be going. *Immunity* 2010; 32: 488–499.
- Todd JA, Knip M, Mathieu C. Strategies for the prevention of autoimmune type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 1141–1143. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03400.x.
- Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study, <http://www2.diabetestrialnet.org/oins>.
- Sia C, Hanninen A. Functional alterations of proinflammatory monocytes by T regulatory cells: implications for the prevention and reversal of type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010; 7: 6–14.
- Ludvigsson J, for the Linköping Diabetes Immune Intervention Study Group. The role of immunomodulation therapy in autoimmune diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 320–330.
- Larsson HE, Lernmark A. Does immune-tolerance treatment with Alum-formulated GAD65 protect insulin-production in the pancreatic islet  $\beta$  cells? *Hum Vaccin* 2011; 7: 45–49.
- Chaillous L, Lefèvre H, Thivolet C, et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabète Insuline Orale* group. *Lancet* 2000; 356: 545–549.
- Masharani UB, Becker J. Teplizumab therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 459–465.
- Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, et al. Immune Tolerance Network ITN007A1 Study Group. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb Teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol* 2009; 132: 166–173.
- Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Protégé Trial Investigators: Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 487–497.
- Zhao Y, Mazzone T. Human cord blood stem cells and the journey to a cure for type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 103–107.
- Wagner RT, Lewis J, Cooney A, et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Transl Res* 2010; 156: 169–179.
- Urbán SV, Hegyi B, Sági B, et al. A diabétesz mellitus összejitterápiája – Az endocrín pancreas regenerációja. *Diabetol Hung* 2011; 19: 279–286.
- Bosi E. Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2607–2609.
- Baeyens L, Bouwens L. Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl) 4: 170–178.
- Couri CE, Voltarelli JC. Potential role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 407–415.
- Couri CE, Voltarelli JC. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 16: 1–19.
- Rosengren AH, Renström E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1-diabetes. *Islets* 2009; 1: 81–83.
- Weir GC, Cavelli-Weder C, Bonner-Weir S. Stem cell approaches for diabetes: towards beta cell replacement. *Genome Med* 2011; 3: 61. [Epub ahead of print]
- Melton DA. Using stem cells to study and possibly treat type 1 diabetes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366: 2307–2311.
- Phillips B, Trucco M, Giannoukakis N. Current state of type 1 diabetes immunotherapy: incremental advances, huge leaps, or more of the same? *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 432016. Epub 2011 Jul 18.